

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 31 627.9

Anmeldetag: 12. Juli 2002

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt/DE

Bezeichnung: Heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 27. Januar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Faust'.

Beschreibung

- 5 Heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

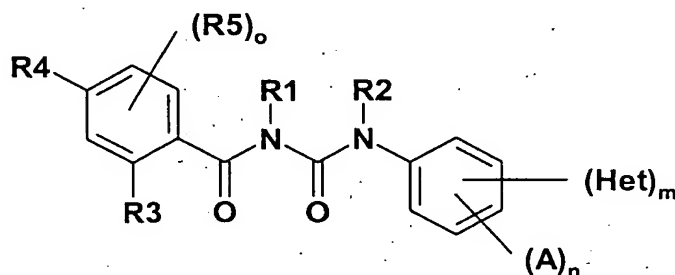
10

Es sind bereits heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe mit pestizider Wirkung im Stand der Technik beschrieben (EP 0 242 322).

15

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



20

worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-AlkylenCOO-(C₁-C₆)-Alkyl;

25

- R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 5 R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;
- 10 A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)₁₋₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH, (C₁-C₆)-(Alkyl)₂N, COOH, CO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂ substituiert sein können;
- 15
- 20 R6 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₁-C₆)-Alkylcarboxy-(C₁-C₆)-alkylen, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, Aminocarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O(C₁-C₄-Alkyl), COO₂(C₁-C₄-Alkyl), oder N(C₁-C₄-Alkyl)₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄-Alkyl), S-COO(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;
- 25
- n 0, 1, 2, 3;
- 30 m 1, 2, 3, 4, 5;
- o 0, 1, 2, 3;

Het heterozyklischer 5- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl; worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, C₆N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R1, R2 H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_n, (C₁-C₆)-Alkyl-NH, (C₁-C₆)-(Alkyl)₂N, COOH, CO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-

Alkyl, CON-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂ substituiert sein können;

5

R₆

H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₁-C₆)-Alkylcarboxy-(C₁-C₆)-alkylen, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, Aminocarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O, COO(C₁-C₄-Alkyl), oder N (C₁-C₄-Alkyl),₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄-Alkyl),, S-(C₁-C₄-Alkyl),, COO(C₁-C₄-Alkyl), N (C₁-C₄-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

10

15

n

0, 1, 2, 3;

m

1, 2, 3, 4, 5;

20

o

0, 1, 2, 3;

Het

heterozyklischer 5- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R₇, R₈ und R₉;

25

R₇, R₈, R₉

unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl; worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH-

30

(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R₇, R₈ und R₉ gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R₁, R₂ H;

15 R₃, R₄ unabhängig voneinander F, Cl, Br;

R₅ H;

20 A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, worin der Alkylrest mehrfach durch F substituiert sein kann;

n 1;

25 m 1;

o 3;

30 Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Furyl, Triazinyl, wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R₇, R₈ und R₉;

R₇, R₈, R₉ unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-

C_6 -Alkyl)₂, Aryl oder (C_1-C_6) -AlkylenCOO- (C_1-C_6) -Alkyl; worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH- (C_1-C_6) -Alkyl, CON(Alkyl)₂, F, Cl, (C_1-C_6) -Alkyl, O- (C_1-C_6) -Alkyl substituiert sein können;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 und R9 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

15

20

25

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin oder Ethylendiamin.

30

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch

verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes
5 physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25 Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoffen verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von
30 Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen

Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat,
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von
Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

- 5 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-
10 oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges
15 und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können
20 durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen,
25 mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

- Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung
30 gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical

Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

5 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in
10 einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US
15 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-
20 Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe
25 und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
30 Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW
15 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in
20 Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-
25 103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder
5 Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in
10 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-
15 chinazolinylmethoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der
20 Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und
25 Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyl-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881),

DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

- 10 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

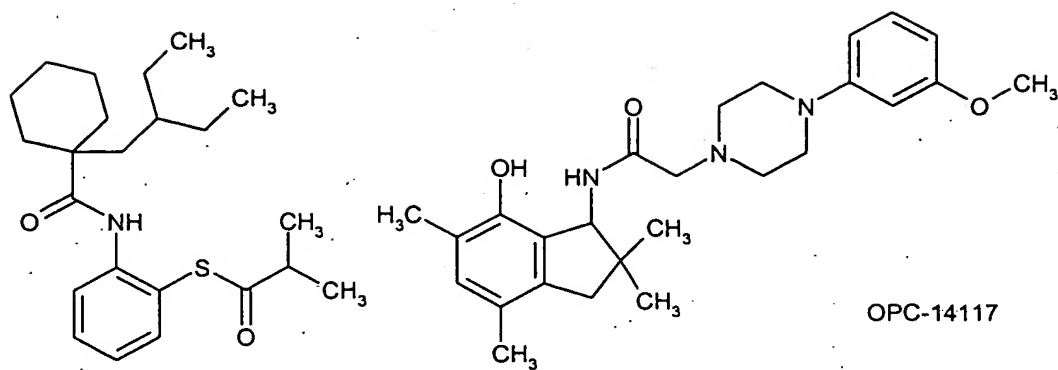
- 15 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

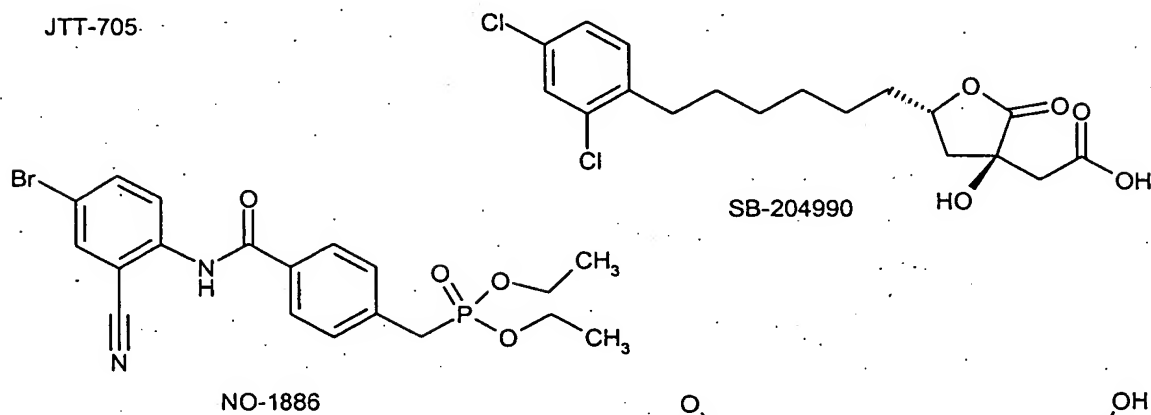
- Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung
25 erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

- Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen
30 Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen

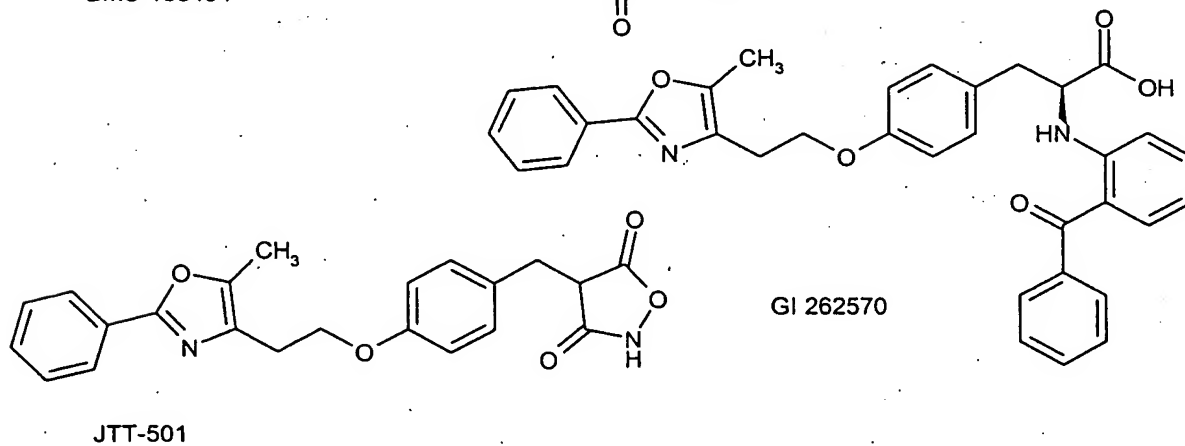
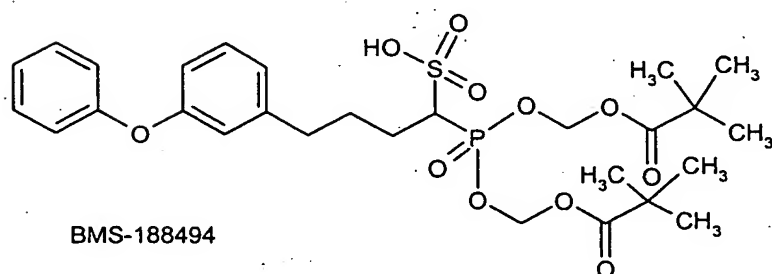
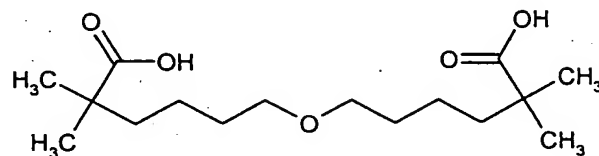
und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



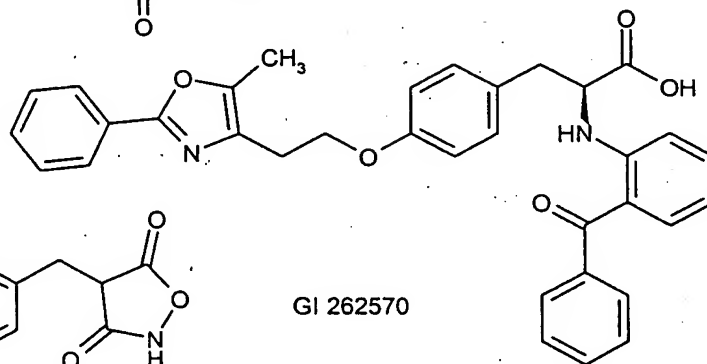
JTT-705



SB-204990



GI 262570



Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken. Die gemessenen Fest-, bzw. Zersetzungspunkte (Fp.) wurden nicht korrigiert und sind generell von der Aufheizgeschwindigkeit abhängig.

5

Beispiel 1:

a) 1-(3-Fluor-4-nitrophenyl)-1.2.4-triazol

Die Mischung bestehend aus 2,5 g 3-Fluor-4-nitrophenylhydrazin, 1,2 g 1.2.3-Triazin und 50 ml Ethanol wird 6 Stunden unter Umrühren zum Rückfluß erhitzt.

10 Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatografisch aufgearbeitet (LM: Methylenchlorid:Methanol = 99:1; Kieselgel)

Ausbeute: 0,8 g

Fp.: 99,9°C

15 b) 1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-1.2.4-triazol

In die Mischung bestehend aus 260mg g 3-Fluor-4-nitrophenyl)-1.2.4-triazol, 30 mg Pd/C und 30 ml Tetrahydrofuran wird unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen ist. Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wird der verbleibende

20 ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM:

Methylenchlorid:Methanol = 98:2; Kieselgel)

Ausbeute: 100mg

Fp.: 93,6°C

c) N-(2-Chlor-4.5-difluorbenzoyl)-N'-(2-fluor-4-(1.2.4-triazol-1-yl)-phenyl)-harnstoff

25 Zur Lösung von 75 mg 1-(4-Amino-3-fluorphenyl)-1.2.4-triazol in 4 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4.5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 84mg

Fp.: 195,0°C

30

Beispiel 2:

a) 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol

Die Mischung bestehend aus 590 mg g 3-Methoxy-4-nitro-benzesäurehydrazid, 6,ml Pyridin und 210 mg Thioacetamid wird 2 Stunden auf 95 °C erhitzt. Nach dem Erkalten werden die flüchtigen Anteile bei 40°C im Vakuum entfernt und der Rückstand einer säulenchromato-grafischen Reinigung unterworfen(Kieselgel,

5 LM: Methylenchlorid/Methanol = 95/5)

Ausbeute: 100mg Fp.: 176,0°C

b) 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin

Wurde durch Hydrierung von 100 mg 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-5-methyl-4H-[1,2,4]triazol in Gegenwart von Pd/C in THF hergestellt und ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

10 Ausbeute: 110mg(roh) Fp.: 76,9°C

c) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff (A002437564)

15 Zur Lösung von 35 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt, mit tButyl-methylether verrührt, abgesaugt und im Vakuum

20 getrocknet.
Ausbeute: 33 mg Fp.: 269,1°C

Beispiel 3:

1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

25 Zur Lösung von 30 mg 2-Methoxy-4-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenylamin in 3 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt, mit Isopropanol verrührt und im Vakuum

30 getrocknet.
Ausbeute: 50mg Fp.: 227,5 °C

Beispiel 4:

a) 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure-ethylester

Zur Lösung von 633 mg 3-Methoxy-4-nitro-benzoesäurehydrazid in 2ml NMP werden 477 mg Malonsäure-ethylester-imidsäure-ethylester-hydrochlorid gegeben und die Mischung 3 Stunden auf 140 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Mischung mit 50 ml Wasser veretzt und das Produkt mit Essigester ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Einengen der organischen Phase wird säulenchromatographisch (Kieselgel, LM: Methylenchlorid/Methanol = 95/5) gereinigt.

Ausbeute: 220mg

Fp.: Öl

b) 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure-ethylester

Zur Lösung von 200 mg 3-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure-ethylester in 100ml Ethanol werden 50 mg Pd/C gegeben und in die Mischung bei RT Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen ist. Dann wird der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 140 mg

Fp.: Öl

c) 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure

Die Mischung von 140 mg 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure-ethylester, 5 ml Methanol und 1ml 1N NaOH wird 2 Stunden bei RT gerührt. Danach werden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser verdünnt, mit 1N HCl auf pH = 5 gestellt und nach dem Verrühren wird der Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 99 mg

Fp.: 135,5°C

d) (5-(4-(3-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-ureido)-3-methoxy-phenyl)-4H-(1,2,4)triazol-3-yl)-essigsäure

Zur Lösung von 89 mg 3-(4-Amino-3-methoxy-phenyl)-1,2,3-triazol-5-yl-essigsäure in 5 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Der gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 70mg

Fp.: >300 °C (Zers.)

a) 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

Die Mischung bestehend aus 1,8 g 2-Nitro-benzoesäurehydrazid, 1,6 g 2-Methyl-benzo[d][1,3]oxazin-4-one und 5 ml NMP wird 2 Stunden auf 80 °C unter
 5 Umrühren erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser bis zur leichten Trübung versetzt und 1 Stunde lang nachgerührt, wobei ein Niederschlag ausfällt, der abgesaugt, aus Ethanol umkristallisiert und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 0,89 g Fp.: 228,7°C

10 b) 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde entsprechend aus 4-Nitrobenzoesäurehydrazid hergestellt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g Fp.: 275,4°C

15 c) 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde durch Hydrierung von 400 mg 2-[3-Methyl-5-(2-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in THF hergestellt und durch Verrühren mit Methylenchlorid gereinigt.

Ausbeute: 240 mg Fp.: 179,4°C

20

d) 2-[3-(4-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure

wurde durch Hydrierung von 270 mg 2-[3-Methyl-5-(4-nitro-phenyl)-[1,2,4]triazol-4-yl]-benzoesäure in Gegenwart von Pd/C in THF hergestellt und durch Säulenchromatografie (Kieselgel, LM: Methylenchlorid/Methanol = 95/5) gereinigt.

25 Ausbeute: 75 mg Fp.: 207,8°C

e) 2-(3-{2-[3-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-ureido]-phenyl}-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl)-benzoesäure

Zur Lösung von 88 mg 2-[3-(2-Amino-phenyl)-5-methyl-[1,2,4]triazol-4-yl]-

30 benzoesäure in 3 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt.

Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 120mg Fp.: 194,7°C

Beispiel 6:

a) 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon-hydrochlorid

Die Mischung bestehend aus 6,8 g 4-Chlor-3-nitro-benzimidsäure-ethylester-
 5 hydrochlorid, 100 ml Isopropanol und 3,75 ml Hydrazinhydrat wird 60 Minuten bei
 Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml
 Isopropanol kurz verrührt, abgeaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,95 g

Fp.: 150,2°C

10 b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4-H-1,2,4-triazol

Die Mischung bestehend aus 322mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon-
 hydrochlorid, 12 ml Toluol und 0,21 ml Orthoesigsäuretrimethylester wird 60
 Minuten auf 110 °C erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum bei 40 °C abgezogen
 und der Rückstand säulenchromatografisch (Kieselgel; Methylenchlorid:Methanol
 15 = 98:2) gereinigt..

Ausbeute: 65 mg

Fp.: 167,9°C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4-H-1,2,4-triazol

Die Mischung bestehend aus 120mg 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5-methyl-4-H-
 20 1,2,4-triazol 30 ml Essigester und 644 mg Zinnchlorid wird 6 Stunden am Rückfluß
 erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase
 über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40°C eingeeengt..

Ausbeute: 90 mg

Fp.: Harz

25 d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-
phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 85 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-4-H-1,2,4-triazol in 8
 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-
 difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 2 Stunden bei RT gerührt. Der
 30 gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 mg

Fp.: 227,4°C

Analog wurden hergestellt:

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff (A002656061) Fp.: 294,5°C

5 f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-trifluormethoxy-4-(5-hydroxi-1-H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff Fp.: >350°C

Beispiel 7:

a) 5-(4-Amino-3-chlorphenyl)-tetrazol

Die Mischung bestehend aus 1,07 g 4-Amino-3-chlorbenzonitril, 30 ml Xylol und
 10 1,7 g Trimethylzinnazid wird 8 Stunden bei 135°C gerührt. Nach dem Erkalten werden 25 ml Methanol zugefügt und 30 Minuten bei RT gerührt und die leichtflüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer abgezogen. Aus der so erhaltenen Mischung fällt beim Verrühren ein Feststoff aus, der abgesaugt und kurz im Vakuum getrocknet wird. Dieser Feststoff wird in 1N Natronlauge gelöst,
 15 filtriert und das Produkt durch ansäuern mit 2N-Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,24 g Fp.: 183,8°C

b) 5-(4-Amino-3-trifluormethoxyphenyl)-tetrazol

20 Wurde analog aus 505 mg 4-Amino-3-trifluormethoxybenzonitril erhalten.

Ausbeute: 360 mg Fp.: 183,0°C

c) N-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-N'-(2-chlor-4-(1.2.3.4-tetrazol-5-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 100 mg 5-(4-Amino-3-chlorphenyl)-tetrazol in 3 ml Acetonitril wird
 25 die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 60 Minuten bei 40°C gerührt. Der gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 115 mg Fp.: 227,6°C

30 d) N-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-N'-(2-chlor-4-(1.2.3.4-tetrazol-5-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 100 mg 5-(4-Amino-3-chlorphenyl)-tetrazol in 3 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft

und die Mischung 60 Minuten bei 40°C gerührt. Der gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 86mg

Fp.: >300°C

- 5 e) N-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-N'-(2-trifluormethoxy-4-(1.2.3.4-tetrazol-5-yl)-phenyl)-harnstoff

Wurde analog aus 100mg 5-(4-Amino-3-trifluormethoxyphenyl)-tetrazol erhalten.

Ausbeute: 56 mg

Fp.: 276°C

- 10 f) N-(2-Chlor-4.5-difluorbenzoyl)-N'-(2-trifluormethoxy-4-(1.2.3.4-tetrazol-5-yl)-phenyl)-harnstoff

Wurde analog aus 100mg 5-(4-Amino-3-trifluormethoxyphenyl)-tetrazol und 2-Chlor-4.5-difluorbenzoylisocyanat erhalten.

Ausbeute: 98 mg

Fp.: 215,0 °C

15

Beispiel 8:

- a) 2-Hydroxi-5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-1.3.4-oxdiazol

Zur Lösung von 850 mg 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäurehydrazid (Fp.: 158,2°C, aus 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäuremethylester und Hydrazinhydrat in Isopropanol bei
20 80 °C hergestellt) in 25 ml Dioxan werden 1,2 Äquivalente einer 20 %ige Phosgenlösung in Toluol getropft und die Mischung 1 Stunde bei RT gerührt. Nach dem einengen wird der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 620 mg

Fp.: 223,1°C

25

- b) 2-Hydroxi-5-(4-amino-3-methoxy-phenyl)-1.3.4-oxdiazol

In die Mischung von 550 mg 2-Hydroxi-5-(3-methoxy-4-nitrophenyl)-1.3.4-oxdiazol, 100 mg Pd/C und 50 ml THF wird Wasserstoff unter Normaldruck bis zur theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und
30 die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeengt..

Ausbeute: 500 mg

Fp.: 206,3°C

c) N-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-N'-(2-methoxy-4-(5-hydroxi-1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 103 mg 2-Hydroxi-5-(4-amino-3-methoxyphenyl)-1.3.4-oxdiazol in 5 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Der gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 155 mg Fp.: 280,7°C

Analog wurden hergestellt:

d) N-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-N'-(2-(5-hydroxi-1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff Fp.: 229,7°C

e) N-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-N'-(2-methoxy-4-(5-hydroxi-1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff Fp.: 293,1°C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-(5-hydroxi-1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff Fp.: 222,9°C

g) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-(2-(1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff Fp.: 204,0°C

h) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-(2-(1.3.4-oxdiazol-2-yl)-phenyl)-harnstoff Fp.: 199,6°C

Beispiel 9:

a) 3-Methoxy-4-nitrophenylhydrazin

Zur Lösung von 3,2 g 4-Fluor-2-methoxy-nitrobenzol in 15 ml N-Methylpyrrolidon werden 4,5 ml Hydrazinhydrat getropft und die Mischung 2 Stunden gerührt, wobei anfangs leichte Erwärmung auftritt. Darauf wird die Mischung mit 50 ml Wasser verdünnt und verrührt, wobei sich ein Niederschlag bildet, der abgesaugt und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 325 g Fp.: 162,5°C

b) N'-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazinoameisensäure-methylester

Zur Lösung von 3,0 g 3-Methoxy-4-nitrophenylhydrazin in 25 ml Methylenchlorid und 6,6 ml Pyridin werden bei RT langsam 1,5 ml Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Nach 2 Stunden werden die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen und nach dem

schwachen Ansäuern mit 2N Salzsäure mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der Essigesterphase verbleibt ein fester Rückstand, der aus Isopropanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 3,07 g Fp.: 143,7°C

5

c) 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)oxdiazol-2-on.

Die Mischung bestehend aus 3,05 g N'-(3-Methoxy-4-nitro-phenyl)-hydrazinoameisensäure-methylester, 30 ml Methylenchlorid, 5,2 ml Pyridin und 16,5 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung wird 1 Stunde bei RT gerührt.

10 Nach dem einengen im Vakuum wird der halbfeste Rückstand mit 50 ml Wasser unter Zugabe von 3 ml 2N Salzsäure verrührt und der Feststoff abgesaugt und im Vakuum bei Rt getrocknet.

Ausbeute: 2,8 g Fp.: 145,1°C

15 d) 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)oxdiazol-2-on hydrochlorid
In die Mischung bestehend aus 2,8 g 5-Methoxy-3-(3-methoxy-4-nitro-phenyl)-3H-(1,3,4)oxdiazol-2-on, 250 ml Methanol und 0,3 g Pd/C wird bei RT Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen ist. Dann wird der Katalysator durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand
20 wird in Essigester aufgenommen, das Produkt mit methanolischer Salzsäure gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet

Ausbeute: 2,0 g Fp.: 245,9°C

e) 1-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-3-(2-methoxy-4-(5-methoxy-2-oxo-3H-(1,3,4)-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff
25

Zur Lösung von 0,39 g 5-Methoxy-3-(4-amino-3-methoxy-phenyl)-3H-(1,3,4)oxdiazol-2-on hydrochlorid und 0,2ml Triethylamin in 5 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Der gebildete
30 Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,16 g Fp.: 211,1°C

Analog wurden hergestellt:

f) 1-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-3-(2-methyl-4-(5-methylamino-2-oxo-3H-(1,3,4)-oxdiazol-3-yl)-phenyl)-harnstoff

Fp.: 198,0°C

g) 1-(2-Chloro-4-fluoro-benzoyl)-3-[2-chloro-4-(5-methyl-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-harnstoff

Die Mischung von 138 mg N-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-N'-(2-chlor-4-(1.2.3.4-tetrazol-5-yl)-phenyl)-harnstoff, 180 mg Acetanhydrid, 260 mg Pyridin und 3 ml Dioxan wird 8 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Einrotieren im Vakuum wird der Rückstand mit Wasser/Eisessig verrührt und der gebildete Feststoff abgesaugt, in Methylenchlorid/Methanol (1:1) gelöst und die Lösung durch Filtration vom unlöslichen Anteil getrennt. Nach dem Einengen im Vakuum wird der Rückstand mit Ethanol verrührt und der Feststoff abgesaugt.

Beispiel 10:

a) 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin

Zur Lösung von 3,6 g 2-Nitro-benzoesäure-hydrazid in 20 ml Acetonitril werden 4ml einer 5M Bromcyanlösung in Acetonitril getropft. Dabei tritt erst eine klare Lösung auf, dann fällt ein Niederschlag aus, der nach kurzem Nachrühren abgesaugt, mit Acetonitril nachgewaschen und im Vakuum getrocknet wird.

Ausbeute: 4,3 g

Fp.: 211,2°C

b) 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-ylamin

In die Lösung von 350 mg 5-(2-Nitro-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin wird unter Normaldruck Wasserstoff eingeleitet, bis die theoretische Menge aufgenommen ist. Nach dem Absaugen des Katalysators und Einengen des Gemisches am Vakuum wird der verbleibende ölige Rückstand durch Säulenchromatografie gereinigt (LM: Methylenchlorid/Methanol = 95/5; Kieselgel).

Ausbeute: 200mg

Fp.: 199,0°C

c) 1-[2-(5-Amino-[1,3,4]oxdiazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

Zur Lösung von 70 mg 5-(2-Amino-phenyl)-[1,3,4]oxdiazol-2-yl-amin in 2 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 95mg Fp.: 205,8°C

Beispiel 11:

b) 4-Acetylamino-3-trifluormethoxy-benzamidoxim

Die Mischung bestehend aus 610 mg 4-Acetylamino-3-trifluormethoxy-benzonitril,
10 15 ml Isopropanol, 255 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 410 mg Natriumacetat wird 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird der unlösliche Anteil abfiltriert, das Filtrat eingeeengt, in wenig Isopropanol aufgenommen und das Produkt durch Zugabe von Wasser bis zur ersten Trübung und verrühren ausgefällt, abgesaugt und getrocknet.

15 Ausbeute: 280mg Fp.: 178,2°C

b) 3-(4-Acetylamino-3-trifluormethoxy-phenyl)-1,2,4-oxdiazol-5-on

Die Mischung bestehend aus 130 mg 4-Acetylamino-3-trifluormethoxy-benzamidoxim, 2 ml N-Methylpyrrolidon, 0,55 ml Pyridin und 0,049 ml
20 Chlorameisensäure-ethylester wird 5 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und das Produkt mit 20ml Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 40 °C eingedampft.

25 c) 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-1,2,4-oxdiazol-5-on-hydrochlorid

Die Mischung bestehend aus 200 mg 3-(4-Acetylamino-3-trifluormethoxy-phenyl)-1,2,4-oxdiazol-5-on, 10 ml Methanol und 0,5 ml 4-molare Lösung von HCl in Dioxan wird 15 Stunden bei RT gerührt. Nach dem Einrotieren der flüchtige Anteile verbleibt ein gelbliches Öl.

30 Ausbeute: 190mg Fp.: Öl

d) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 95 mg 3-(4-Amino-3-trifluormethoxy-phenyl)-1,2,4-oxdiazol-5-on-hydrochlorid und 0,054 ml Hünigbase in 4 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 55mg Fp.: 224,5°C

Analog wurden die folgenden Beispiele hergestellt:

e) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-2-trifluormethoxy-phenyl]-harnstoff

Fp. 230,1°C

f) 1-(2-Chlor-4-fluor-benzoyl)-3-[2-chlor-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxdiazol-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Fp. 243,6°C

Beispiel 12:

a) 3-Methyl-1-(3-methyl-4-nitrophenyl)-pyrazol-5-on

Die Mischung von 500 mg 3-Methyl-4-nitrophenylhydrazin, 0,32 ml Acetessigsäuremethylester und 20 ml Toluol wird 8 Stunden auf 100 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch am Vakuum eingeeengt und der Rückstand in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 380 mg Fp.: 179,0°C

b) 3-Methyl-1-(4-amino-3-methylphenyl)-pyrazol-5-on

In die Mischung von 350 mg 3-Methyl-1-(3-methyl-4-nitrophenyl)-pyrazol-5-on, 70 mg Pd/C und 50 ml THF wird Wasserstoff unter Normaldruck bis zur theoretischen Aufnahme eingeleitet. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und die Mischung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in t-Butyl-methylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 280 mg

Fp.: 59,3°C

c) N-(2-Chlor-4-fluorbenzoyl)-N'-(2-methyl-4-(3-methyl-5-oxo-pyrazol-1-yl)-phenyl)-harnstoff

Zur Lösung von 71 mg 3-Methyl-1-(4-amino-3-methylphenyl)-pyrazol-5-on in 6 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4-fluorbenzoyl-isocyanat in Acetonitril getropft und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Der gebildete Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Beispiel 13:

a) 1-[2-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff

Zur Lösung von 142 mg 2-(2-Aminophenyl)-benzimidazol in 8 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 250 mg

Fp.: 268°C (Zers.)

Analog wurden hergestellt:

b) 1-[2-(5-Carboxi-fur-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4,5-difluor-benzoyl)-harnstoff Fp.

239,3°C.

c) 1-[2-(5-Carboxi-fur-2-yl)-phenyl]-3-(2-chlor-4-fluor-benzoyl)-harnstoff

Fp. 236,3°C

Beispiel 14:

a) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Die Mischung bestehend aus 322mg 4-Chlor-3-nitro-benzoesäure-amidrazon-hydrochlorid, 12 ml Ethanol und 0,18 ml Ethylpyruvat wird 60 Minuten auf 80 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit etwas Ethanolgewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

b) 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine

Diese Verbindung wurde analog dem vorstehenden Beispiel ausgehend von 2,3-Butandion erhalten. Fp.: 167,7°C

c) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on

Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on mit Zinnchlorid erhalten. Fp.: 258,1°C

5

d) 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin

Diese Verbindung wurde durch Reduktion von 3-(4-Chlor-3-nitro-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazine mit Zinnchlorid erhalten. Fp.: 211,8°C

10

e) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(6-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

Zur Lösung von 60 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-6-methyl-4H-[1,2,4]triazin-5-on in 8 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

15

Ausbeute: 75 mg Fp.: 236,6°C

f) 1-(2-Chlor-4,5-difluor-benzoyl)-3-[2-chlor-5-(5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin-3-yl)-phenyl]-harnstoff

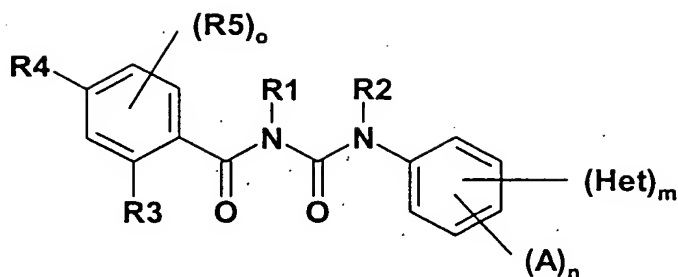
20

Zur Lösung von 75 mg 3-(3-Amino-4-chlor-phenyl)-5,6-dimethyl-[1,2,4]triazin in 8 ml Acetonitril wird die Lösung äquivalenter Mengen von 2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl-isocyanat getropft und die Mischung 30 Minuten bei RT gerührt. Der Feststoff wird dann abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 105 mg Fp.: 229,2°C

25

30



Bsp.	R1	R2	R3	R4	(R5) ₀	(A) _n	(Het) _m
1c	H	H	Cl	F	5-F	2-Fluor	4-((1,2,4)-Triazol-1-yl)
2c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl)
3	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-Methyl-4H-(1,2,4)-triazol-3-yl)
4d	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(1,2,4-Triazol-3-essigsäure-5-yl)
5e	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-methyl-4-(2-carboxiphenyl)-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl)
6d	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(5-Methyl-(1,2,4)-triazol-3-yl)
6e	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	3-(4H-(1,2,4)-Triazol-3-yl)
6f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-Hydroxi-1-H-(1,2,4)-triazol-3-yl)
7c	H	H	Cl	F	H	2-Chlor	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7d	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
7f	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(1H-Tetrazol-5-yl)
8c	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Hydroxi-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8d	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-Hydroxi-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8e	H	H	Cl	F	5-F	2-OMe	4-(5-Hydroxi-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8f	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Hydroxi-(1,3,4)-oxdiazol-2-yl)
8g	H	H	Cl	F	H	-H	2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl)
8h	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(1,3,4-Oxdiazol-2-yl)
9e	H	H	Cl	F	H	2-OMe	4-(5-Methoxy-2-oxo-1,3,4-oxdiazol-3-yl)
9f	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(5-Methylamino-2-oxo-1,3,4-oxdiazol-3-yl)
9g	H	H	Cl	F	H	2-Chlor	4-(5-Methyl-1,3,4-oxdiazol-2-yl)
10c	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Amino-1,3,4-oxdiazol-2-yl)
11d	H	H	Cl	F	5-F	2-OCF ₃	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)-oxdiazol-3-yl)
11e	H	H	Cl	F	H	2-OCF ₃	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)-oxdiazol-3-yl)
11f	H	H	Cl	F	H	-Cl	4-(5-Oxo-4,5-dihydro-(1,2,4)-oxdiazol-3-yl)
12c	H	H	Cl	F	H	2-Me	4-(3-Methyl-5-oxo-pyrazol-1-yl)
13a	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(Benzimidazol-2-yl)
13b	H	H	Cl	F	5-F	-H	2-(5-Carboxi-fur-2-yl)
13c	H	H	Cl	F	H	-H	2-(5-Carboxi-fur-2-yl)
14e	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(6-Methyl-5-oxo-4H-(1,2,4)-triazin-3-yl)
14f	H	H	Cl	F	5-F	2-Chlor	5-(5,6-Dimethyl-(1,2,4)-triazin-3-yl)

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel aus, sie senken insbesondere den Blutzuckerspiegel und sind zur Behandlung von Typ II Diabetes, von

- 5 Insulinresistenz, von Dyslipidämien und des metabolischen Syndroms / Syndrom X geeignet. Weiterhin sind die Verbindungen zur Prophylaxe und Behandlung von arteriosklerotischen Erscheinungen geeignet. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoffen eingesetzt werden.

- 10 Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Glykogenphosphorylase α Aktivitätstest

- Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP α) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die
- 20 Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.

- Um die GP α Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase α (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM β -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T
- 30 (50 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10 μg Protein/ml

verdünnt. Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50 µM mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10 µl dieser Lösung wurden 10 µl 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10 µl einer Lösung von humaner Glykogenphosphorylase a (10 µg Protein/ml) und 20 µl Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10 µl Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der allgemeinen Methode von Drueckes et al. (al (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50 µl einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Askorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50 µl der Enzymmischung gegeben. Nach 60 Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben. Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfsubstanz durchgeführt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfsubstanz zu bestimmen.

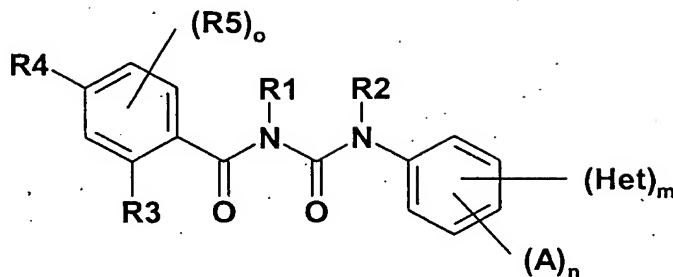
Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	%Hemmung bei 10 μ M
1c	94
2c	94
3	100
4d	90
5e	9
6d	100
6e	100
6f	98
7c	100
7d	100
7e	100
7f	100
8c	96
8d	100
8e	97
8f	99
8g	98
8h	100
9e	20
9f	54
9g	79
10c	100
11d	100
11e	98
11f	98
12c	85
13a	48
13b	100
13c	100
14e	97
14f	100

- 5 Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch die Senkung des Blutzuckerspiegels bewirken.

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

10

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C₁-C₄)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₄)-Alkyl, N[(C₁-C₆)-Alkyl]₂, substituiert sein kann, O-(C₁-C₆)-Alkyl, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-COOH oder (C₁-C₆)-AlkylenCOO-(C₁-C₆)-Alkyl;

15

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

20

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

25

A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkinyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)₁₋₂, (C₁-C₆)-Alkyl-NH, (C₁-C₆)-(Alkyl)₂N, COOH, CO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl mehrfach

durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂ substituiert sein können;

5 R6 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₁-C₆)-Alkylcarboxy-(C₁-C₆)-alkylen, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, Aminocarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O(C₁-C₄-Alkyl), COO₂(C₁-C₄-Alkyl), oder N (C₁-C₄-Alkyl),₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄-Alkyl),, S- COO(C₁-C₄-Alkyl), N (C₁-C₄-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

15 n 0, 1, 2, 3;

m 1, 2, 3, 4, 5;

o 0, 1, 2, 3;

20 Het heterozyklischer 5- bis 7-gliedriger Ring, der bis zu 4 Heteroatome N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

25 R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-, (C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl;
30 worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

und worin 2 der Reste R7, R8 und R9 gemeinsam einen an Het ankondensierten Ring bilden können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 R1, R2 H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

15

R5 H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, O-(C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

20 A H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl, (C₁-C₆)-Alkynyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-S(O)_n, (C₁-C₆)-Alkyl-NH, (C₁-C₆)-(Alkyl)₂N, COOH, CO₂-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON-(C₁-C₆)-(Alkyl)₂, SO₂NH₂, SO₂NH-(C₁-C₆)-Alkyl, SO₂N-(C₁-C₆)-Alkyl)₂, NHCOR₆, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl, Br, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂ substituiert sein können;

25

30 R6 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl-(C₁-C₄)-alkylen, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₁-C₆)-Alkylcarboxy-(C₁-C₆)-alkylen, Hydroxycarbonyl, Hydroxycarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, Aminocarbonyl-(C₁-C₆)-alkylen, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C₁-C₄)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen,

Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, O, COO(C₁-C₄-Alkyl),
oder N (C₁-C₄-Alkyl),₂ und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F,
Cl, Br, NO₂, CN, O-(C₁-C₄-Alkyl),, S-(C₁-C₄-Alkyl),, COO(C₁-C₄-Alkyl),
N (C₁-C₄-Alkyl)₂ oder (C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

5

n 0, 1, 2, 3;

m 1, 2, 3, 4, 5;

10

o 0, 1, 2, 3;

Het heterozyklischer 5- bis 7-gliedrigen Ring, der bis zu 4 Heteroatome
N, O oder S als Ringglieder enthalten kann, wobei Pyrrol
ausgenommen ist und wobei der heterozyklische Ring substituiert
sein kann mit R₇, R₈ und R₉;

15

R₇, R₈, R₉ unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-,
(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N-(C₁-C₆)- (Alkyl)₂, COOH, CO-
(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl,
CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Aryl oder (C₁-C₆)-Alkylen-COO-(C₁-C₆)-Alkyl;
worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH-
(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-
Alkyl substituiert sein können;

20

und worin 2 der Reste R₇, R₈ und R₉ gemeinsam einen an Het ankondensierten
Ring bilden können;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R₁, R₂ H;

R3, R4 unabhängig voneinander F, Cl, Br;

R5 H;

5

A H, F, Cl, Br, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, worin der Alkylrest mehrfach durch F substituiert sein kann;

n 1;

10

m 1;

o 3;

15

Het Triazolyl, Tetrazolyl, Oxdiazolyl, Pyrazolyl, Benzimidazolyl, Furyl, Triazinyl, wobei der heterozyklische Ring substituiert sein kann mit R7, R8 und R9;

20

R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, NH₂, NH-(C₁-C₆)-Alkyl, N((C₁-C₆)-Alkyl)₂, COOH, CO-(C₁-C₆)-Alkyl, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON((C₁-C₆)-Alkyl)₂, Aryl oder (C₁-C₆)-AlkylenCOO-(C₁-C₆)-Alkyl; worin die Alkyl- und Arylsubstituenten durch COOH, CONH₂, CONH-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(Alkyl)₂, F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl substituiert sein können;

25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen weiteren Wirkstoff.

6. Arzneimittel, gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als weiteren Wirkstoff eine oder mehrere

Antidiabetika, hypoglykämischen Wirkstoffe, HMGCoA-Reduktase Inhibitoren, Cholesterinresorptionsinhibitoren, PPAR gamma Agonisten, PPAR alpha Agonisten, PPAR alpha/gamma Agonisten, Fibrate, MTP-Inhibitoren, Gallensäureresorptionsinhibitoren, CETP-Inhibitoren, polymere

Gallensäureadsorber, LDL-Rezeptorinducer, ACAT-Inhibitoren, Antioxidantien, Lipoprotein-Lipase Inhibitoren, ATP-Citrat-Lyase Inhibitoren, Squalen synthetase inhibatoren, Lipoprotein(a) antagonisten, Lipase Inhibitoren, Insuline, Sulphonylharnstoffe, Biguanide, Meglitinide, Thiazolidindione, α -Glukosidase-Inhibitoren, auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkende

Wirkstoffe, CART-Agonisten, NPY-Agonisten, MC4-Agonisten, Orexin-Agonisten, H3-Agonisten, TNF-Agonisten, CRF-Agonisten, CRF BP-Antagonisten, Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten, MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-Agonisten, Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen, 5HT-Agonisten, Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormone, Wachstumshormon freisetzende Verbindungen, TRH-Agonisten, entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten, DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren, PPAR-Modulatoren, RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten oder Amphetamine enthält.

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ II Diabetes.

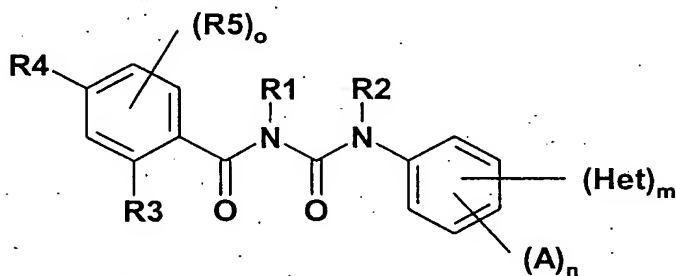
9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipid- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen.
- 5 10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung arteriosklerotischer Erscheinungen.
- 10 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Insulin Resistenz.
- 15 12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Zusammenfassung

Heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe, Verfahren zu ihrer Herstellung und
5 ihre Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft heterozyklisch substituierte Benzoylharnstoffe sowie deren
physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



15

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch
verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die
Verbindungen eignen sich z.B. zur Behandlung des Typ II Diabetes.

20